

Il consenso informato come strumento per l'implementazione etica dei test genetici non invasivi per la diagnosi prenatale

*Maria Livia Rizzo**

Essays

INFORMED CONSENT AS AN INSTRUMENT FOR IMPLEMENTATION OF PRENATAL NON-INVASIVE GENETIC TESTS

ABSTRACT: The discovery of the presence in the maternal bloodstream of cell fetal free DNA (cffDNA) has favored the introduction of a non-invasive prenatal genetic testing (NIPT) that provides reliable molecular or chromosomal information about fetal health, without risks for pregnancy. The high diagnostic potential of NIPT, as alternative technology to the traditional methods of prenatal diagnosis, has made the choices related to prenatal investigation techniques increasingly complex. The greater availability of cffDNA testing raises the need for patients to receive adequate information about the pros and cons of all available tests, to avoid an automatic and uncritical uptake of NIPT and to make the test an option that a patient can consciously accept or refuse. From a bioethical point of view, there are, on a general level, objections to all the prenatal diagnosis methods, whose mere existence is considered an index of social prejudice towards disability. In particular, NIPT provides so much information that it entails legal issues about the need for "informational privacy" of the unborn child regarding its future "right not to know", and ethical issues as well, including the risk for the test to trigger genetic determinism. These topics need to be addressed in order to examine the social justice issues related to the use, or not, of public resources for the provision of NIPT in terms of health policy priorities.

KEYWORDS: Non-invasive prenatal testing; informed choice; disability; informational privacy; social justice

SOMMARIO: 1. Introduzione – 2. Il rischio di routinizzazione – 3. Il rischio di discriminazioni – 4. L'ampiezza dell'informazione genetica – 5. Conclusioni.

1. Introduzione

A partire dagli anni Sessanta del secolo scorso, le indagini prenatali finalizzate alla individuazione di anomalie fetali hanno assunto un ruolo rilevante nell'ambito dell'assistenza prenatale poiché hanno permesso ai professionisti sanitari di offrire alle pazienti informazioni

* *Assegnista di ricerca presso il Centro Interdipartimentale di Ricerca in Storia del Diritto, Filosofia e Sociologia del Diritto e Informatica Giuridica (CIRSFID), Università di Bologna. Mail: marialivia.rizzo@unibo.it. Contributo sottoposto a doppio referaggio anonimo.*

significative circa la salute del nascituro.

I metodi di diagnosi prenatale spaziano da test non invasivi o di *screening*, che utilizzano marcatori sierici materni e vengono integrati con indagini ecografiche¹ a tecnologie invasive come l'amniocentesi², il prelievo dei villi coriali o villocentesi³ e la funicolocentesi o cordocentesi⁴.

Nonostante le informazioni fornite da queste tecniche consentano alle gestanti di elaborare scelte informate in gravidanza, ognuna di esse presenta dei limiti⁵: l'ecografia è in grado di rilevare solo anomalie fisiche, e gli *screening* prenatali forniscono solamente un'indicazione in termini di probabilità, dunque non inequivocabile, della presenza della anomalia, e devono essere confermati dalle diagnosi invasive che, però, a loro volta comportano un rischio di perdita fetale^{6,7}.

A tali metodiche alla fine degli anni Novanta del secolo scorso si è aggiunta la possibilità di accedere direttamente al materiale genetico fetale tramite il circolo ematico materno effettuando un prelievo di sangue.

In questo contesto, a partire dal 1997 la possibilità di isolare e analizzare il DNA fetale libero circolante nel sangue materno – individuato per la prima volta da Lo⁸ nello stesso anno – è emersa come un nuovo metodo di indagine prenatale non invasivo, atto a fornire informazioni molecolari o cromosomiche affidabili circa lo stato di salute del feto, senza mettere in pericolo la gravidanza⁹. Più nello specifico, la scoperta della presenza, a partire dal primo trimestre di gravidanza^{10,11}, nel circolo ema-

¹ Iss. Sistema nazionale per le linee guida (SNLG). *Gravidanza fisiologica*, 2011, http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1436_allegato.pdf (ultima consultazione 06/06/2018).

² M.W. STEELE, W.R. BREG, *Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells*, in *Lancet*, 1996; 1:383-385.

³ S. SMIDT-JENSEN, N. HAHNEMANN, *Transabdominal fine needle biopsy from chorionic villi in the first trimester*, in *Prenat Diagn*, 1984; 4:163.

⁴ F. DAFFOS, M. CAPELLA-PAVLOVSKY, F. FORESTIER, *Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases*, in *Am J Obstet Gynecol*, 1985; 153(6):655-60.

⁵ A.J. NEWSON, *Ethical aspects arising from non-invasive fetal diagnosis*, in *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2008; 13:103e108.

⁶ Il rischio di aborto connesso alla amniocentesi venne calcolato nel 1986 pari all'1% (v. A. TABOR, J. PHILIP, M. MADSEN, J. BANG, E.B. OBEL, B. NORGAARD-PEDERSEN, *Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women*, in *Lancet*, 1986; 1(8493):1287-1293) ma studi molto più recenti lo hanno indicato come ricompreso in un range inferiore, tra 0.5 e 1% e lo stesso valore è stato attribuito al rischio di perdita fetale legato al prelievo dei villi coriali (v. A. TABOR, Z. ALFIERVIC, *Update on Procedure-Related Risks for Prenatal Diagnosis Techniques*, in *Fetal Diagn Ther*, 2010; 27:1-7).

⁷ La funicolocentesi comporta un rischio di perdita fetale del 2% (v. F. DAFFOS, M. CAPELLA-PAVLOVSKY, F. FORESTIER, *Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases*, in *Am J Obstet Gynecol*, 1985; 153(6):655-60 e SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE (SMFM), S.M. BERRY, J. STONE, M.D. NORTON, D. JOHNSON, V. BERGHELLA, *Fetal blood sampling*, in *Am J Obstet Gynecol*, 2013; 209(3):170-80) e proprio l'elevato rischio di aborto esclude il ricorso routinario a questo tipo di indagine, alla quale oggi si ricorre solo ove sia necessario ottenere informazioni aggiuntive determinanti per la diagnosi, che solo essa può fornire.

⁸ Y.M. LO, N. CORBETTA, P.F. CHAMBERLAIN, V. RAI, I.L. SARGENT, C.W. REDMAN, J.S. WAINSCOAT, *Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum*, in *Lancet*, 1997; 350:485-487.

⁹ J.L. MARON, D.W. BIANCHI, *Prenatal diagnosis using cell-free nucleic acids in maternal body fluids: a decade of progress*, in *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2007; 145:5e17.

¹⁰ Nonostante il cffDNA possa essere individuato nel plasma materno già dopo 5-7 settimane di gravidanza, i risultati del test sono ad ogni modo più accurati dopo 10 settimane a causa dell'aumento della quantità di DNA fetale circolante nel plasma materno in seguito all'aumento dell'età gestazionale (E. EMRE, D. EMINE, K. SEFA, *Non-Invasive Prenatal Test with cffDNA (NIPT)*, in *SM J Gynecol Obstet*, 2016; 2(1):1011).

tico materno, di DNA libero di origine fetale (*cell fetal free DNA*, cffDNA)¹² ha favorito l'introduzione nel 2011 di un nuovo test genetico prenatale non invasivo (*non-invasive prenatal genetic testing*, NIPT) basato sulle tecnologie di sequenziamento del DNA a partire da un campione di sangue materno¹³ la cui analisi è utile per lo studio delle più comuni aneuploidie, vale a dire la trisomia 21, la trisomia 18 e la trisomia 13¹⁴.

Si tratta di una porzione limitata di anomalie cromosomiche fetali¹⁵, seppur significativa in quanto corrispondente ad una percentuale ricompresa tra il 50% e il 70% della totalità delle stesse¹⁶.

2. Il rischio di routinizzazione

Una simile potenzialità diagnostica ha reso le scelte relative ai metodi di indagine prenatale sempre più complesse: inizialmente l'offerta era basata su una semplice dicotomia, che prevedeva la raccomandazione di sottoporsi a test diagnostici invasivi per le donne di età pari o superiore a 35 anni, e per le donne più giovani che presentavano fattori di rischio, e quella di sottoporsi a test di *screening* per le donne di età inferiore ai 35 anni, al fine di individuare la presenza dei suddetti fattori di rischio. La possibilità di utilizzare, invece, una tecnologia diagnostica emergente come il NIPT, altamente innovativa per le ragioni citate, si è posta concretamente fin da subito come una alternativa alle tradizionali tecniche di diagnosi prenatale.

La decisione di non optare *tout court* per questa metodica risente, tuttavia, della circostanza che il test del DNA libero – pur avendo specificità e sensibilità significativamente superiori a quelle dei test di *screening*¹⁷ – non possiede il grado di affidabilità proprio dei tradizionali metodi di diagnosi prenatale invasivi¹⁸.

¹¹ La quantità di cffDNA diminuisce rapidamente dopo la nascita e dopo il parto non è più rinvenibile nel sangue materno a distanza da due ore dal medesimo (G. ASHOOR, A. SYNGELAKI, L.C.Y. POON, J.C. REZENDE, K.H. NICOLAIDES, *Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics*, in *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013; 41: 26-32).

¹² Il risultato dell'analisi viene ritenuto attendibile solo se ottenuto a partire da una percentuale di cffDNA non inferiore al 4% del totale del DNA libero presente nel plasma della madre, v. Ministero della Salute. Consiglio Superiore di Sanità, Sez. I, *Linee Guida. Screening prenatale basato sul DNA*, maggio 2015, http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2381_allegato.pdf (ultima consultazione 06/06/2018).

¹³ C.F. WRIGHT, BURTON H., *The use of cell-free fetal nucleic acid in maternal blood for non-invasive prenatal diagnosis*, in *Human Reproduction Update*, 2009; 15(1):142-143.

¹⁴ Ministero della Salute. Consiglio Superiore di Sanità, *op.cit.*

¹⁵ Il NIPT non rileva altre anomalie cromosomiche o sindromi di microdelezione che potrebbero essere rilevate mediante analisi del cariotipo o microarray, v. A. DE JONG, I. MAYA, J.M.M. VAN LITH, *Prenatal screening: current practice, new developments, ethical challenges*, in *Bioethics*, 2015; 29(1):1467-8519.

¹⁶ Ministero della Salute. Consiglio Superiore di Sanità, *op.cit.*

¹⁷ Al test del DNA libero è associata una possibilità di corretta diagnosi pari al 98% e una specificità superiore al 99,5%, (v. S. MORAIN, M.F. GREENE, M.M. MELLO, *A new era in noninvasive prenatal testing*, in *N Engl J Med*, 2013; 369(6):499-501), al contrario, i convenzionali test di *screening* prenatale per l'individuazione della trisomia 21 basati su analisi biochimiche ed ecografiche sono caratterizzati da un tasso di falsi positivi che viene riportato nella misura del 5% e da un tasso di rilevamento indicato tra il 60% e il 95% da N.J. WALD, C. RODECK, A.K. HACKSHAW, J. WALTERS, L. CHITTY, A.M. MACKINSON, *First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS)*, in *Health Technol Assess*, 2003; 7:1-77.

In particolare, sebbene in percentuale inferiore rispetto ai tradizionali test di screening^{19,20}, vi è un tasso di falsi positivi²¹ costantemente segnalato, e allo stesso modo vengono riportate percentuali di falsi negativi^{22,23,24,25}.

Per questo motivo, nonostante questo test in passato fosse stato previsto come un possibile test *one-step* per le aneuploidie²⁶ – in seguito al cui ricorso la conferma del risultato positivo tramite test invasivo non sarebbe stata più necessaria – al momento esso viene considerato come un mero metodo, peraltro solo eventuale, di “*screening avanzato*” rispetto al quale viene raccomandata la successiva sottoposizione a test invasivo per la conferma del risultato positivo^{27,28,29}.

Ciò evita il rischio di una routinizzazione del ricorso al NIPT, vale a dire un ricorso non ponderato a questo tipo di test praticato quasi automaticamente³⁰, e che configurerebbe una partecipazione acri-

¹⁸ P.A. BENN, A. BORRELL, H. CUCKLE, L. DUGOFF, S. GROSS, J.A. JOHNSON, R. MAYMON, A. ODIBO, P. SCHIELEN, K. SPENCER, D. WRIGHT, Y. YARON, *Prenatal detection of Down syndrome using massively parallel sequencing (MPS): a rapid response position statement from a committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis*, 24 October 2011, in *Prenat Diagn*, 2012; 32:1–2.

¹⁹ La percentuale di individuazione è del 98.6% per la trisomia 21, del 94.9% per la trisomia 18 e del 91.3% per la trisomia 13 (EMRE E., EMINE D., SEFA K., *op. cit.*).

²⁰ La bassa percentuale di falsi positivi associata ai NIPT, per cui ora la paziente può direttamente optare, rappresenta un vantaggio rispetto al maggiore tasso di falsi positivi ricollegabile agli *screening* prenatali, ove l’errata attribuzione di un rischio elevato causata da un risultato falso-positivo indirizza la gestante verso test diagnostici invasivi non necessari, comportanti il rischio di aborto (C. KAPOSY, *A disability critique of the new prenatal test for Down syndrome*, in *Kennedy Inst. Ethics J.*, 2013, 23: 299-324).

²¹ Il tasso di falsi positivi è del 1.01% per la trisomia 21, dello 0.14% per la trisomia 18 e dello 0.14% per la trisomia 13 (E. EMRE, D. EMINE, K. SEFA, *op. cit.*).

²² La percentuale di falsi negativi è del 1.01% per la trisomia 21, del 5.04% per la trisomia 18 e del 8.7% per la trisomia 13 (E. EMRE, D. EMINE, K. SEFA, *op. cit.*).

²³ R.E. REISS, A.M. CHERRY, *Still a screening test: more attention needed to noninvasive prenatal test false-positive rates*, in *Am J Obstet Gynecol*, 2013; 209:160-161.

²⁴ M.T. MENNUTI, A.M. CHERRY, J.D. MORRISSETTE, L. DUGOFF, *Is it time to sound an alarm about false-positive cell-free DNA testing for fetal aneuploidy?*, in *Am J Obstet Gynecol*, 2013; 209:415-419.

²⁵ Y. WANG, J. ZHU, Y. CHEN, S. LU, B. CHEN, X. ZAO, Y. WU, X. HAN, D. MA, Z. LIU, D. CRAM, W. CHENG, *Two cases of placental T21 mosaicism: challenging the detection limits of non-invasive prenatal testing*, in *Prenat Diagn*, 2013; 33:1207-10.

²⁶ Lo scenario ipotizzato era rappresentato dalla sostituzione da parte del test genetico non invasivo della attuale combinazione di valutazione del rischio e diagnosi invasiva, v. A. DE JONG, W. DONDORP, C. DE DIENSMULDERS, S. FRINTS, G. DE WERT, *Non invasive prenatal testing: ethical issues explored*, in *European Journal Human Genetics*, 2010; 18(3):272-273.

²⁷ AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS COMMITTEE ON GENETICS (ACOG), *Committee Opinion No. 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy*, in *Obstet Gynecol*, 2012; 120: 1532–1534.

²⁸ P.A. BENN, A. BORRELL, H. CUCKLE, L. DUGOFF, S. GROSS, J.A. JOHNSON, R. MAYMON, A. ODIBO, P. SCHIELEN, K. SPENCER, D. WRIGHT, Y. YARON, *op. cit.*

²⁹ S. LANGLOIS, J.A. BROCK, *Genetics Committee. Current Status in Non-Invasive Prenatal Detection of Down Syndrome, Trisomy 18 and Trisomy 13 using Cell-Free DNA in Maternal Plasma*, in *J Obstet Gynaecol Can*, 2013; 35:177-181.

³⁰ Si pensi alla inclusione del NIPT in una serie di test eseguiti durante un prelievo di sangue alla prima visita prenatale, v. M.A. MINEAR, S. ALESSI, M. ALLYSE, M. MICHIE, S. CHANDRASEKHARAN. *Noninvasive Prenatal Genetic Testing: Current and Emerging Ethical, Legal, and Social Issues*, in *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2015. 16:369-98.

tica delle gestanti a un programma di *screening* consolidato³¹ anziché una opzione che una paziente adeguatamente informata può accettare o rifiutare³².

La routinizzazione è infatti associata a una minore qualità della scelta informata dal momento che erode di fatto il processo decisionale funzionale al consenso informato³³ poiché rischia di ridurre il NIPT, nella percezione delle pazienti, ad un ulteriore e mero esame del sangue, senza che vi sia una comprensione specifica del suo significato e delle sue implicazioni³⁴.

Al contrario, la qualificazione del test del DNA libero come *screening* avanzato, con una conseguente sottoposizione solo eventuale allo stesso, deve incoraggiare una più approfondita discussione nell'ambito del colloquio medico paziente su quali siano i suoi effetti, in modo tale che la gestante possa addivenire ad una scelta realmente informata circa il ricorso o meno a questa metodica.

Infatti, con l'aumento della disponibilità del test del DNA libero, aumenta la necessità delle pazienti di essere informate su quali test siano disponibili, sulle conseguenze della sottoposizione agli stessi, sul significato dei risultati e su quali opzioni siano fruibili in base a ogni possibile esito³⁵, e di essere adeguatamente supportate nella scelta clinica per esaminare i vantaggi e gli svantaggi di tutti i test disponibili, vagliando altresì l'opportunità di non sottoporsi ad alcun tipo di indagine prenatale^{36,37,38}.

A titolo esemplificativo, la gestione dei test prenatali in Canada³⁹ si basa sul principio della scelta informata, che opportunamente già da tempo nei Paesi anglosassoni sostituisce il concetto di "consenso informato" poiché mentre il consenso implica una relazione basata sulla autorità – e il paziente che acconsente trasferisce una parte del suo "potere decisionale" al sanitario – il paziente che sceglie

³¹ Commissione nazionale d'etica per la medicina, *Riflessioni sulla valutazione etica dei test prenatali non invasivi (NIPT)*, Parere n. 26/2016, Berna, 9 dicembre 2016, https://www.nek-cne.admin.ch/inhalte/Themen/Stellungnahmen/it/DEF_NEK_Stellungnahme_NIPT_A4_IT_web.pdf (ultima consultazione 07/06/2018).

³² W. DONDORP, G. DE WERT, Y. BOMBARD, D.W. BIANCHI D.W., C. BERGMANN, P. BORRY, L.S. CHITTY, F. FELLMANN, F. FORZANO, A. HALL, L. HENNEMAN, H.C. HOWARD, A. LUCASSEN, ORMOND K., PETERLIN B., RADOJKOVIC D., ROGOWSKI W., SOLLER M., TIBBEN A., TRANEBJÆRG L., C.G. VAN EL, M.C. CORNEL, *Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening*, in *Eur J Hum Genet*, 2015; 23(11): 1438-1450.

³³ C.F. WRIGHT, H. BURTON, *op.cit.*

³⁴ W. DONDORP, G. DE WERT, Y. BOMBARD, D.W. BIANCHI D.W., C. BERGMANN, P. BORRY, L.S. CHITTY, F. FELLMANN, F. FORZANO, A. HALL, L. HENNEMAN, H.C. HOWARD, A. LUCASSEN, ORMOND K., PETERLIN B., RADOJKOVIC D., ROGOWSKI W., SOLLER M., TIBBEN A., TRANEBJÆRG L., C.G. VAN EL, M.C. CORNEL, *op. cit.*

³⁵ WRIGHT C., *Cell-free fetal nucleic acids for noninvasive prenatal diagnosis*, 2009, <http://www.phgfoundation.org> (ultima consultazione 07/06/2018).

³⁶ L.S. CHITTY, D. WRIGHT, M. HILL, T.I. VERHOEF, R. DALEY, C. LEWIS, S. MASON, F. MCKAY, L. JENKINS, A. HOWARTH, L. CAMERON, A. MCEWAN, J. FISHER, M. KROESE, S. MORRIS, *Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units*, in *BMJ*, 2016; 354:i3426.

³⁷ P. TWISS, M. HILL M., R. DALEY, L.S. CHITTY, *Non-invasive prenatal testing for Down syndrome*, in *Semin Fetal Neonatal Med*, 2014;19(1):9-14.

³⁸ C. SILCOCK, L.M. LIAO, M. HILL, L.S. CHITTY. *Will the introduction of non-invasive prenatal testing for Down's syndrome undermine informed choice?*, in *Health Expect*, 2015; 18(5):1658-1671.

³⁹ M. VANSTONE, C. KING, B. DE VRIJER, J. NISKER, *Non-invasive Prenatal Testing: ethics and policy considerations*, in *J Obstet Gynaecol Can*, 2014; 36(&):515-526.

mantiene, invece, il pieno controllo della decisione e la propria autonomia nel decidere⁴⁰, una autonomia efficacemente qualificata come “autonomia senza abbandono del paziente”⁴¹.

I vantaggi che apporta la scelta informata in questo contesto possono facilmente, tuttavia, venire vanificati dalla commercializzazione *online* del NIPT⁴² che elimina il rapporto medico-paziente ed il relativo colloquio informativo che precede la sottoposizione al test.

Qualificandosi invece la scelta informata come principio etico pienamente in linea con l’impegno sociale all’autonomia riproduttiva – che spesso è considerata come il fattore che differenzia la decisione relativa al test genetico dall’eugenetica^{43,44} – è auspicabile un coinvolgimento delle pazienti da parte dei professionisti sanitari nel cosiddetto “processo decisionale condiviso”^{45,46,47,48} nell’ambito del quale il sanitario aiuta la persona assistita a comprendere quali siano le opzioni che devono essere prese in considerazione, la informi e la solleciti ad esprimere le proprie preferenze valutandone la compatibilità con le opzioni di trattamento disponibili⁴⁹. Una simile abilità del medico è ancor più rilevante laddove dal test del cfDNA emergano caratteristiche genetiche di significato incerto, dunque di difficile interpretazione, che si traducono in informazioni complesse da gestire sia per la paziente sia per il professionista sanitario^{50,51}.

In questi casi, infatti, l’espansione dell’ambito dello *screening* – aumentando la quantità di informazioni che la paziente deve ricevere, esaminare ed elaborare – rende impossibile informarla esaustivamente circa tutti i possibili risultati del test, comprensivi delle loro conseguenze cliniche: farlo condurrebbe verosimilmente ad un sovraccarico di complesse informazioni tale da renderla incapace di pervenire ad una scelta realmente informata e, a monte, di formulare decisioni coerenti con i propri

⁴⁰ S. PELOTTI, *Dal consenso informato alla scelta informata attraverso il processo decisionale condiviso*, in M. FRANZONI (curato da), *La responsabilità nei servizi sanitari*, Torino, 2011, 18, 635.

⁴¹ L. SANDMAN, C. MUNTHE, *Shared decision making, paternalism and patient choice*, in *Health Care Anal*, 2010; 18:60.

⁴² C. MUNTHE, *A new ethical landscape of prenatal testing: individualizing choice to serve autonomy and promote public health: a radical proposal*, in *Bioethics*, 2015: 36-4.

⁴³ T. DUSTER, *Backdoor to eugenics*, New York; Routledge, 2003.

⁴⁴ M. EKBERG, *The old eugenics and the new genetics compared*, in *Soc Hist Med*, 2007; 20(3):581-93.

⁴⁵ V. SEROR, Y. VILLE, *Women’s attitudes to the successive decisions possibly involved in prenatal screening for Down syndrome: how consistent with their actual decisions?* in *Prenat Diagn*, 2010; 30(11):1086-1093.

⁴⁶ F. LÉGARE, S. ST-JACQUES, S. GAGNON, M. NJOYA, M. BRISSON, P. FREMONT, F. ROUSSEAU, *Prenatal screening for Down syndrome: a survey of willingness in women and family physicians to engage in shared decision-making*, in *Prenat Diagn*, 2011; 31(4):319-326.

⁴⁷ S. GAGNON, M. LABRECQUE, M. NJOYA, F. ROUSSEAU, S. ST-JACQUES, F. LÉGARE, *How much do family physicians involve pregnant women in decisions about prenatal screening for Down syndrome?* In *Prenat Diagn*, 2010; 30(2):115-121.

⁴⁸ M.M. SKJOTH, E. DRABORG, C.D. PEDERSEN, H.P. HANSEN, R.F. LAMONT, J.S. JORGENSEN, *Providing information about prenatal screening for Down syndrome: a systematic review*, in *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2015; 94(2):125-132.

⁴⁹ G. ELWYN, C. DEHLENDORF, R.M. EPSTEIN, K. MARRIN, J. WHITE, D.L. FROSCHE, *Shared decision making and motivational interviewing: achieving patient-centred care*, in *Ann Fam Med*, 2014; 12(3):270-275

⁵⁰ J.M. HORSTING, S.R. DLOUHY, K. HANSON, K. QUAID, S. BAI, K.A. HINES, *Genetic counselors’ experience with cell-free fetal dna testing as a prenatal screening option for aneuploidy*, in *Journal of Genetic Counseling*, 2014; 23(3):377-400.

⁵¹ P.A. BENN, A.R. CHAPMAN, *Ethical challenges in providing noninvasive prenatal diagnosis*, in *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 2010; 22(2):128-34.

valori^{52,53}. Si rileva che è stato suggerito⁵⁴ ai sanitari in tali circostanze di elaborare una categorizzazione delle risultanze del test, da adoperare, come metodo migliore oltre che più fattibile, nella comunicazione clinica.

A questo proposito, non è secondario riportare che uno studio condotto nel Regno Unito⁵⁵ ha rilevato che al *counseling* e al processo decisionale relativo alla scelta di effettuare o meno il NIPT, viene dedicato un tempo inferiore rispetto a quello destinato alla elaborazione della scelta di intraprendere o meno il test prenatale invasivo.

In relazione a tali questioni, nel luglio 2016 l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) ha pubblicato un *position statement* relativo al NIPT per le aneuploidie fetali ove ha indicato molteplici raccomandazioni, tra cui quella di informare la gestante che il NIPT è l'opzione di *screening* a maggior sensibilità – vale a dire maggiormente precisa – per l'individuazione delle tradizionali aneuploidie, e quella di informare la gravida della disponibilità del NIPT per le aneuploidie dei cromosomi sessuali e della possibilità di ottenere per queste condizioni falsi positivi così come anche una prognosi variabile⁵⁶.

Ad ogni modo, pur in assenza di una sua routinizzazione, è indubitabile che l'accuratezza, la sicurezza e la facilità di esecuzione del NIPT contribuiscano ad aumentare il ricorso alla diagnosi prenatale, il che da un altro punto di vista comporta il rischio che le pazienti, rimosso il rischio per la gravidanza, si sentano meno giustificate a rifiutare di sottoporvisi, compromettendo in tal modo il corretto funzionamento processo decisionale in esito al quale le stesse possano addivenire ad una scelta informata^{57,58}.

3. Il rischio di discriminazioni

Inoltre, nel lungo termine all'implementazione su larga scala del NIPT e a una sua potenziale validazione come test diagnostico potrebbe conseguire un aumento sia della individuazione di determinate

⁵² G. STAPLETON, *Med Health Care and Philos*, 2016, doi:10.1007/s11019-016-9725-2.

⁵³ M.L. RIZZO, *La gestione dell'obbligo informativo nelle indagini prenatali*, in *Diritto e Pratica Clinica*, 3, 2017, 369-377.

⁵⁴ A. DE JONG, W. DONDORP, C. DE DIE-SMULDERS, S. FRINTS, G. DE WERT, *op. cit.*

⁵⁵ A. VAN DER HEUVEL, L. CHITTY, E. DORMANDY, A. NEWSON, Z. DEANS, S. ATTWOOD, S. HAYNES, T.M. MARTEAU, *Will the introduction of non-invasive prenatal diagnostic testing erode informed choices? An experimental study of health care professionals*, in *Patient Educ Couns*, 2010, 78:24-28.

⁵⁶ A.R. GREGG, B.G. SKOTKO, J.L. BENKENDORF, K.G. MONAGHAN, K. BAJAJ, R.G. BEST, S. KLUGMAN, M.S. WATSON, *Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics*, in *Genetics in Medicine*, 2016; 18:1056-65.

⁵⁷ Si tratta di quanto emerso da uno studio condotto in Olanda tra maggio 2012 e maggio 2013 tramite focus group e colloqui individuali, v. R.D. VAN SCHENDEL, J.H. KLEINVELD, W. DONDORP, E. PAJKRT, D.R. TIMMERMANS, K.C. HOLTkamp, M. KARSTEN, A.L. VLIETSTRA, A.M. LACHMEIJER, L. HENNEMAN, *Attitudes of pregnant woman and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening*, in *European Journal of Human Genetics*, 2014; 22:1345-1350.

⁵⁸ Da un simile studio condotto nel Regno Unito è emersa allo stesso modo la preoccupazione che le pazienti possano subire la pressione di doversi necessariamente sottoporre a un test quando questo è facilmente disponibile, privo di rischi clinici e offerto da un professionista sanitario di fiducia, v. C. LEWIS, C. SILCOCK, L.S. CHITTY, *Non-invasive prenatal testing for Down's syndrome: pregnant women's views and likely uptake*, in *Public Health Genom*, 2013; 16:223-232.

condizioni fetali sia del tasso di interruzioni di gravidanze ad esse ricollegate^{59,60}, riducendo pertanto la diffusione delle medesime condizioni morbose nella società⁶¹.

Tuttavia, nonostante una diminuzione, favorita dal NIPT, dei casi di nascita di persone affette da aneuploidie⁶² porterebbe dei benefici sotto l'aspetto delle politiche sanitarie poiché ridurrebbe i costi di assistenza che devono essere sostenuti per le persone con disabilità, essa comporterebbe dall'altro lato anche una diminuzione dell'accettazione, del supporto e delle risorse destinate alle persone affette da tali patologie, per il loro divenire in un certo senso meno visibili, con conseguente discriminazione nei loro confronti e rischiando che ciò possa provocarne altresì una pericolosa stigmatizzazione sociale^{63,64,65,66}.

Per questo motivo, da un punto di vista bioetico, si registrano delle critiche, a monte, nei confronti, in generale, di tutte le modalità di diagnosi prenatale, la cui mera esistenza è considerata indice di un pregiudizio sociale nei confronti della disabilità, con il conseguente timore di alcuni che il valore della vita di un feto che svilupperà una malattia non venga considerata alla stessa stregua di quella di un feto sano^{67,68,69,70}.

Ad essere oggetto di queste contestazioni che ravvisano nelle tecnologie diagnostiche prenatali un intento eugenetico, si badi, non è l'esistenza del diritto di aborto in sé considerato, ma la presenza di norme giuridiche che prevedono termini differenziati per l'esercizio dell'aborto terapeutico e che, in

⁵⁹ M. ALLYSE, M.A. MINEAR, E. BERSON, S. SRIDHAR, M. ROTE, A. HUNG, S. CHANDRASEKHARAN, *Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges*, in *International Journal of Women's Health*, 2015; 7:113-26.

⁶⁰ J.S. KING, *Not this child: constitutional questions in regulating noninvasive prenatal genetic diagnosis and selective abortion*, in *UCLA Law Review*, 2012; 60:2.

⁶¹ L. HAYMON, *Non Invasive Prenatal Genetic Diagnosis (NIPD)*, in *Council for Responsible Genetics*, 2011.

⁶² Dal Registro europeo delle anomalie congenite Eurocat relativo al periodo 2008-2012 emerge che le nascite di bambini affetti da Sindrome di Down si stanno drasticamente riducendo, poiché in una percentuale compresa all'incirca tra il 70 e il 90% circa dei casi la gestante informata della diagnosi opta per l'interruzione della gravidanza (v. VOLPI R. *La sparizione dei bambini down: un sottile sentimento eugenetico percorre l'Europa*. Torino: Lindau 2016).

⁶³ C. KAPOSY, *op.cit.*

⁶⁴ M. HILL, J. FISHER, L.S. CHITTY, S. MORRIS, *Women's and health professionals' preferences for prenatal tests for Down syndrome: a discrete choice experiment to contrast noninvasive prenatal diagnosis with current invasive tests*, in *Genet Med*, 2012; 14(11):905-13.

⁶⁵ K. GOUROUNTI, J. SANDALL, *Do pregnant women in Greece make informed choices about antenatal screening for Down's Syndrome? A questionnaire survey*, in *Midwifery*, 2008; 24(2):153-62.

⁶⁶ Da una indagine anonima effettuata online negli USA è emerso che la maggior parte delle madri di nati affetti da Trisomia 21 ha percepito il NIPT come uno strumento in grado di aumentare le interruzioni volontarie di gravidanza (88%), di alimentare la stigmatizzazione sociale (57%) e di ridurre la disponibilità dei servizi dedicati alle persone affette da Sindrome di Down (64%), v. G. KELLOGG, L. SLATTERY, L. HUDGINS, K. ORMOND, *Attitudes of mothers of children with down syndrome towards noninvasive prenatal testing*, in *J Genet Couns*, 2014; 23(5):805-13.

⁶⁷ F.K. BOARDMAN, *The expressivist objection to prenatal testing: the experiences of families living with genetic disease*, in *Soc Sci Med*, 2014; 107:18-25.

⁶⁸ C. KAPOSY, *op.cit.*

⁶⁹ E. PARENS, A. ASCH, *The disability rights critique of prenatal genetic testing reflections and recommendations*, in *Hastings Cent Rep*, 1999; 29:S1-S22.

⁷⁰ E. PARENS, A. ASCH, *Disability rights critique of prenatal genetic testing: reflections and recommendations*, in *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 2003; 9:40-47.

tal modo, introdurrebbero per via normativa una distinzione qualitativa tra le vite con e senza disabilità⁷¹.

Chi si oppone a questa concezione argomenta, al contrario, che il ricorso al NIPT non esclude automaticamente il supporto a persone nate con disabilità poiché non diminuisce necessariamente le nascite di persone affette da aneuploidie, dovendosi di volta in volta valutare l'impatto effettivo del test^{72,73}, che può non essere propedeutico ad una interruzione di gravidanza, ma effettuato per il solo ottenimento di informazioni circa la salute del nascituro.

Infatti in molti casi la decisione di sottoporsi al NIPT si basa sulle stesse motivazioni che portano la coppia alla scelta di apprendere il sesso del feto in utero tramite ecografia: non, quindi, per individuare un grado di anomalia – al di fuori dei casi in cui conoscere il sesso del nascituro è rilevante dal punto di vista medico, poiché permette di identificare i feti a rischio di condizioni ereditarie legate al sesso – ma per ottenere informazioni sulle caratteristiche del concepito, al fine di intensificare il legame con lo stesso o semplicemente di soddisfare la propria curiosità⁷⁴.

Al riguardo, non esiste il modo di sapere realmente quali siano i motivi che inducono ad optare per il NIPT, se cioè il test viene eseguito “*purely for information*” o al fine di decidere se proseguire o terminare la gravidanza. Inoltre, è peraltro possibile che un test del DNA libero intrapreso ad un mero scopo informativo, a seconda dei suoi risultati possa comunque comportare un cambiamento nella intenzione della gestante di continuare la gravidanza⁷⁵.

4. L'ampiezza dell'informazione genetica

Allo stesso tempo, dunque, questo tipo di test, mentre rende accessibili nuove possibilità di analisi della salute del feto, aumenta la portata dell'informazione genetica per cui le gravide decidono di sottoporsi al test medesimo e produce una quantità di queste informazioni talmente vasta da non poter non generare ulteriori questioni etiche con riferimento alla tipologia di alcune di esse⁷⁶.

Basti pensare che nel dicembre 2010 due laboratori separati⁷⁷ hanno dimostrato la possibilità di condurre una analisi completa di tutto il genoma del feto a partire da un campione di sangue materno, aprendo una strada alla indagine prenatale di ogni condizione o predisposizione genetica diagnosticabile^{78,79}.

⁷¹ M.G. BERNARDINI, *Disabilità, giustizia, diritto. Itinerari tra filosofia del diritto e Disability Studies*, Torino, 2016, 176.

⁷² A.E. RAZ, *Important to test, important to support”: attitudes toward disability rights and prenatal diagnosis among leaders of support groups for genetic disorders in Israel*, in *Soc Sci Med*, 2004; 59:1857-66.

⁷³ A.E. RAZ, *Disability rights, prenatal diagnosis and eugenics: a cross-cultural view*, in *J Genet Couns*, 2005; 14:183-87.

⁷⁴ Z. DEANS Z., A.J. CLARKE, A.J. NEWSON, *For Your Interest? The Ethical Acceptability of Using Non-Invasive Prenatal Testing to Test 'Purely for Information'* in *Bioethics*, 2015, 29(1).19-25.

⁷⁵ R.E. DUNCAN, B. FODDY, M.B. DELATYCKI, *Refusing to provide a prenatal test: can it ever be ethical?*, in *BMJ*, 2006; 333:1066-1068.

⁷⁶ R.M. FARRELL, *Symposium: women and prenatal genetic testing in the 21st century. Health Matrix*, in *Journal of Law Medicine*, 2013.

⁷⁷ I due laboratori si trovano alla Stanford University e alla Chinese University di Hong Kong.

Un simile scenario implica una serie di dilemmi etici che scaturiscono innanzitutto dalla scelta di effettuare o meno gli accertamenti⁸⁰, e in secondo luogo dalla circostanza per cui l'opportunità di raffinare sempre di più la diagnosi genetica fa emergere la possibilità di identificare una rilevante mole di informazioni relative a malattie ad insorgenza tardiva, come la corea di Huntington, che si manifestano clinicamente in età adulta, predisposizioni a malattie gravi e comuni – come il cancro al seno e il diabete – e anomalie minori^{81,82}, caratteri non patologici – quali la paternità e i connotati fisici – oltre alle caratteristiche genetiche di significato incerto a cui si è fatto cenno.

Sotto il profilo etico, l'utilizzazione di una metodica non invasiva come il test del DNA libero per ragioni prive di aspetti medici può essere in gran parte dei casi irreprensibile, ma può risultare in altre situazioni censurabile, non per via di una sua dannosità potenziale – trattandosi di un test privo di rischi clinici – ma per il pericolo che ciò incoraggi l'oggettivazione del nascituro allorché sia espressione o indicazione di una attitudine della gestante, o di entrambi i futuri genitori, a valutare il neonato sulla base delle sue caratteristiche non patologiche⁸³ come ad esempio i tratti fisici quali il colore degli occhi⁸⁴ o la tipologia delle fibre muscolari connessa alle capacità atletiche⁸⁵.

Simili scoperte potrebbero, infatti, condizionare le aspettative dei genitori in merito alle capacità e alla personalità del figlio e innescare il fenomeno del determinismo genetico⁸⁶.

In particolare, i progressi in genetica e il sequenziamento dell'intero genoma implicano che il test prenatale non invasivo riveli molteplici informazioni sulle caratteristiche fetali già nel periodo iniziale della gestazione, quando, perciò, alcune pazienti sarebbero più inclini a interrompere la gravidanza⁸⁷. Se da un punto di vista medico si tratta di uno sviluppo positivo poiché i rischi per la madre legati alla interruzione di gravidanza vengono minimizzati in un'epoca gestazionale ancora allo stadio iniziale, è invece oggetto di dibattito se una simile implicazione sarebbe eticamente accettabile poiché la diagnosi precoce potrebbe aumentare il tasso di donne incinte che optano per l'interruzione, anche per motivazioni triviali legate a criteri privi di rilevanza patologica, tra cui, soprattutto, un genere fetale

⁷⁸ Y.M. LO, K.C. CHAN, H. SUN, E.Z. CHEN, P. JIANG, F.M. LUN, Y.W. ZHENG, T.Y. LEUNG, T.K. LAU, C.R. CANTOR, R.W. CHIU, *Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus*, in *Sci Translational Med*, 2010; 2(61):61ra91.

⁷⁹ H.C. FAN, S.R. QUAKE, *In principle method for non-invasive determination of the fetal genome*, in *Nature Precedings*, 2010, doi:10.1038/npre.2010.5373.1.

⁸⁰ E. HILDT, *Autonomy and freedom of choice in prenatal genetic diagnosis*, in *Medicine, Health Care and Philosophy*, 2002; 5(1):65-71.

⁸¹ M. HILL, A.N. BARRETT, H. WHITE, L.S. CHITTY, *Uses of cell free fetal DNA in maternal circulation. Best Practice & Research*, in *Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2012; 26 (5):639-54.

⁸² A.J. NEWSON, *op.cit.*

⁸³ Z. DEANS Z., A.J. CLARKE, A.J. NEWSON, *op. cit.*

⁸⁴ H. HAIDAR, C. DUPRAS, V. RAVITSKY, *Non-Invasive Prenatal Testing: Review of Ethical, Legal and Social Implications*, in *BioéthiqueOnline*, 2016, 5/6, <http://bioethiqueonline.ca/5/6>.

⁸⁵ Z. DEANS Z., A.J. CLARKE, A.J. NEWSON, *op. cit.*

⁸⁶ B.M. DICKENS, *Ethical and legal aspects of prenatal noninvasive genetic diagnosis*, in *Int J Gynaecol Obstet*, 2014; 124:181-81.

⁸⁷ R. REBOUCHÉ, *Intersections in reproduction: perspective on abortion and assisted reproductive technologies: non-invasive testing, non-invasive counseling*, in *Journal of Law, Medicine and Ethics*, 2015; 43:228.

“non voluto” – soprattutto in paesi asiatici come Cina e India⁸⁸ – o che semplicemente non coincide con le loro preferenze⁸⁹, e che tramite il NIPT può essere individuato già alla settima settimana di gravidanza.

La condanna di un simile rischio è emersa già nel 1998 nelle linee guida per la medicina genetica emanate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, che rimarcano come l'uso della diagnosi prenatale per la selezione del genere, al di fuori dei casi di patologie legate al sesso del feto, non sia accettabile⁹⁰.

Al riguardo, il risultato di alcuni studi ha fatto emergere il desiderio di porre un limite a ciò che sia possibile testare tramite il test del DNA libero, impedendone la esecuzione ai fini di individuazione delle anomalie minori, del genere del feto e delle caratteristiche non patologiche^{91,92}.

Posto che il cardine della attuale offerta di test di *screening* e diagnostici è il riconoscimento in capo alle pazienti del diritto di decidere se essere sottoposte o meno ad essi e di basare le proprie scelte riproduttive sui risultati dei medesimi⁹³, è dunque evidente come la disciplina del NIPT debba affrontare una necessità di bilanciamento tra i diritti riproduttivi da un lato, e la parità tra i generi e la tutela della disabilità dall'altro.

L'interesse alla vita del nascituro⁹⁴ è invece stato oggetto di bilanciamento con il diritto alla salute della gestante da parte della legge 194/1978⁹⁵, ai sensi della quale gravidanza, parto e maternità

⁸⁸ D. SCHMITZ, C. NETZER, W. HENN, *An offer you can't refuse? Ethical implications of non-invasive prenatal diagnosis*, in *Nat Rev Genet*, 2009; 10(8):515.

⁸⁹ Va rilevato che a differenza di quanto avviene nei paesi asiatici, in occidente le eventuali preferenze in relazione al sesso fetale, se presenti, non hanno generalmente impatto in termini di aborti selettivi, seppure in certe minoranze culturali, l'aborto selettivo per tale ragione sia praticato (S. DUBUC e D. COLEMAN, *An increase in the sex ratio of births to India-born mothers in England and Wales: evidence for sex-selective abortion*, in *Pop Dev Rev.*, 2007; 33:383-400).

⁹⁰ Nelle linee guida è riportato: «*The use of prenatal diagnosis [...] for gender selection, apart from sex-linked disorders, it is not acceptable (non-maleficence)*» (v. WHO, *Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services*, Ginevra 15-16 dicembre 1997, <http://www.who.int/genomics/publications/en/ethicalguidelines1998.pdf>).

⁹¹ R.D. VAN SCHENDEL, J.H. KLEINVELD, W. DONDORP, E. PAJKRT, D.R. TIMMERMANS, K.C. HOLTkamp, M. KARSTEN, A.L. VLIETSTRA, A.M. LACHMEIJER, L. HENNEMAN, *op. cit.*

⁹² H.R. FAIRMOND, S.E. KELLY, *Public viewpoints on new non-invasive prenatal genetic tests*, in *Public Underst Sci*, 2013; 22: 730-744.

⁹³ P.A. BENN, A.R. CHAPMAN, *op. cit.*

⁹⁴ Il diritto alla salute deve considerarsi necessariamente esteso anche alla fase precedente alla nascita, pertanto anche il nascituro è ritenuto titolare di un autonomo diritto alla salute tutelato anche nella fase intrauterina, cfr. L. VIOLA *Il nascituro ha il diritto di nascere sano, ma non quello di non nascere*, in *Responsabilità civile*, 2009, 8,9 e Cass. civ. sent. n. 10741/2009.

⁹⁵ La legge 22 maggio 1978, n. 194 intitolata “Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza” prevede specifici requisiti per la prevalenza del diritto alla salute della madre sul diritto alla vita del feto. In dettaglio, nel caso in cui la gravidanza non abbia superato il novantesimo giorno, alla gestante viene riconosciuto il diritto ad interrompere la gravidanza laddove la medesima accusi un serio pericolo per la sua salute fisico-psichica, dipendente da circostanze di tipo sanitario, familiare, economico e sociale. Superato il limite dei primi novanta giorni di gravidanza la legge stabilisce, per la legittimazione dell'interruzione, la sussistenza di un grave pericolo per la salute della gestante conseguente a processi patologici accertati, tra cui quelli relativi ad anomalie o malformazioni del nascituro, tali da determinare un grave pericolo per la salute fisica o psichica della madre.

vengono considerati diversamente quali fonte di pericolo per la gestante, in rapporto al grado di sviluppo del prodotto del concepimento, sulla base di una distinzione dei periodi di gestazione⁹⁶.

A tal proposito, se il ricorso all'aborto all'inizio della gravidanza sulla base dei risultati del test del DNA libero non è eticamente significativo per coloro che non ammetterebbero la soppressione del feto in alcuna circostanza, esso risulta invece meno problematico da un punto di vista etico per chi riconosce il concepito come titolare di una personalità morale che aumenta progressivamente con il suo sviluppo, poiché l'aborto precoce è clinicamente più sicuro e comporta traumi psicologici ed emotivi minori⁹⁷.

A tal proposito, nonostante in tema di esecuzione dei test prenatali non vengano riconosciuti in capo al feto diritti tali da prevalere su quelli dei potenziali genitori⁹⁸, gli interessi del concepito rimangono rilevanti dal punto di vista di una loro tutela rispetto alla prerogativa dei futuri genitori di accedere alle informazioni⁹⁹.

Se, infatti, il ricorso ad un test genetico sarebbe incontestabile ove effettuato per malattie per le quali esiste una terapia, o di cui è possibile modificare l'evoluzione o ridurre le complicanze mediante un trattamento medico precoce, diviene invece oggetto di dibattito ove esso sia volto ad identificare patologie per cui non vi sono rimedi terapeutici¹⁰⁰.

In tal senso, tema etico di enorme rilievo è rappresentato dal futuro "diritto di non sapere"¹⁰¹ del nascituro i cui dati genetici sono stati indagati dal cffDNA test, ove si consideri il danno sia psicologico

Quando il feto ha raggiunto un grado di sviluppo tale da renderne possibile la vita autonoma, l'interruzione della gravidanza è giustificata unicamente dalla sussistenza di un grave pericolo per la vita della donna, fermo restando che il medico che esegue l'intervento deve adottare ogni misura idonea a salvaguardare la vita del feto.

⁹⁶ Per un approfondimento si veda A. CICOGNANI, M. FALLANI, S. PELOTTI, *Medicina Legale*, Bologna, 2014.

⁹⁷ P.A. BENN, A.R. CHAPMAN, *op. cit.*

⁹⁸ Si rammenta, a riguardo, che la Suprema Corte ha ritenuto di escludere la configurabilità in capo al concepito di un "diritto a non nascere" o a "non nascere se non sano" (nel caso del soggetto nato affetto da malformazioni, cd. *wrongful life*) poiché il concepito stesso non può decidere per l'aborto, essendo quest'ultimo oggetto di un diritto che spetta, in presenza dei requisiti previsti dalla legge 194/1978, solo alla gestante. Le Sezioni Unite della Corte di Cassazione, con la sentenza n. 25767/2015, infatti, hanno sostenuto che integrerebbe un paradosso riconoscere al concepito un diritto a non nascere ove affetto da malformazioni, posto che l'ordinamento giuridico italiano non riconosce un diritto alla non-vita. La Corte Suprema ha inteso in questo modo sottolineare la necessità di evitare il rischio di una deriva eugenetica in forza della quale la vita verrebbe ad essere considerata come tutelabile – e, dunque, degna di essere vissuta – solo in ragione dell'integrità psico-fisica. In questo senso, le Sezioni Unite hanno di conseguenza escluso il diritto del nato ad agire nei confronti del medico in via risarcitoria in conseguenza di una nascita indesiderata, considerato anche il fatto che un tale diritto aprirebbe la strada a una analoga responsabilità della madre che, in presenza di anomalie fetali, scegliesse di portare a termine la gravidanza (v. M.L. RIZZO, S. PELOTTI, *Questioni medico-legali ed etiche in ostetricia e ginecologia*, in L. IMPEY L., T. CHILD, in *Manuale di Ostetricia e Ginecologia*, Milano, 2018).

⁹⁹ Z. DEANS Z., A.J. CLARKE, A.J. NEWSON, *op. cit.*

¹⁰⁰ Comitato Nazionale per la Bioetica. *Orientamenti bioetici per i test genetici*, Presidenza del Consiglio dei ministri, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, 1999, http://bioetica.governo.it/media/172056/p41_1999_test-genetici_it.pdf.

¹⁰¹ Fino al 1997 non veniva menzionata la possibilità di garantire un diritto di non sapere nell'ambito della salute, poiché l'accento era spostato piuttosto sul diritto individuale di essere informati. Solo quando nel 1997 il diritto a non sapere è stato inquadrato come un aspetto dell'autonomia personale, esso ha trovato i primi due tra i numerosi riconoscimenti formali, poi in seguito ottenuti, nell'Universal Declaration on the Human

sia sociale che può subire il soggetto nato affetto da una patologia che egli apprende che potrebbe sviluppare successivamente e per la quale non è disponibile alcuna efficace metodica di prevenzione né di cura^{102,103,104}.

Il Comitato Nazionale per la Bioetica¹⁰⁵ afferma che il diritto a non sapere nel dibattito bioetico¹⁰⁶ è stato riconosciuto o meno a seconda del significato che sul piano etico-filosofico è stato attribuito al concetto di autonomia.

Più in dettaglio, il diritto a non sapere trova fondamento laddove per autonomia si intenda la libertà personale di prendere decisioni che riguardano la propria vita senza alcuna interferenza altrui, o laddove essa sia interpretata come autenticità, intesa quale diritto ad ignorare il proprio futuro che, in caso di informazioni su malattie genetiche a insorgenza tardiva non prevenibili né curabili, rappresenterebbe una precondizione della libera costruzione e definizione di sé¹⁰⁷.

Esclude, invece, il riconoscimento del diritto a non sapere la concezione in base a cui l'autonomia è intesa come controllo delle circostanze che riguardano la propria esistenza, ove le persone hanno non solo il diritto ma anche il dovere di conoscere più informazioni possibili sul proprio stato di salute e, in virtù di tutte le informazioni rilevanti che possono essere ottenute, di prendere decisioni razionalmente controllate esercitando quello che viene definito "auto-governo"¹⁰⁸.

Nonostante la prospettiva di un possibile risparmio delle spese sostenute per le procedure invasive reso possibile dal test del cfDNA e la riduzione dei costi di lungo termine associati alla disabilità, la questione rappresentata da questa esigenza di "privacy informativa" del nascituro, unita alla trivialisazione dell'aborto¹⁰⁹, nel dibattito bioetico ha reso, per molti Autori^{110,111,112,113}, l'uso di risorse pub-

Genome and Human Rights dell'Unesco (art.5) e nella Convenzione di Oviedo sui diritti umani e la biomedicina (art.10).

¹⁰² R. ANDORNO, *The right not to know: An autonomy based approach*, in *Journal of Medical Ethics*, 2004, 30: 435-439.

¹⁰³ British Society of Human Genetics (BSHG), *Report on the genetic testing of children*. Birmingham: British Society of Human Genetics, 2010 http://www.bsgm.org.uk/media/678741/gtoc_booklet_final_new.pdf (ultima consultazione 07/06/2018).

¹⁰⁴ C.F. WRIGHT, *op. cit.*

¹⁰⁵ Comitato Nazionale per la Bioetica, *Orientamenti bioetici per i test genetici*, cit.

¹⁰⁶ Sul punto si vedano i saggi di: G. LAURIE, *Recognizing the Right Not to Know: Conceptual, Professional, and Legal Implications*, in *J Law Med Ethics*, 2014; 42(1):53-63.; G. HELGESSON, *Autonomy, the Right Not to Know, and the Right to Know Personal Research Results: What Rights Are There, and Who Should Decide about Exceptions? From the Right to Know to the Right Not to Know*, in *J Law Med Ethics*, 2014; 42(1):28-37.

¹⁰⁷ Gruppo misto Comitato Nazionale per la Bioetica – Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita, *Test genetici e assicurazioni*, 20 ottobre 2008, <http://bioetica.governo.it/media/172276/p2008-misto-1-test-genetici-e-assicurazioni-it.pdf>, e Gruppo misto Comitato Nazionale per la Bioetica – Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita. *Test genetici di suscettibilità e medicina personalizzata*, Roma, 15 luglio 2010, http://presidenza.governo.it/biotecnologie/documenti/test_genetici.pdf.

¹⁰⁸ J. HARRIS, K. KEYWOOD, *Ignorance, Information and Autonomy*, in *Theoretical Medicine*, 2001, 22, 5, 415-436.

¹⁰⁹ Va, tuttavia, precisato che per alcune donne, in alcune circostanze, un aborto non rappresenterebbe il peggior esito di una gravidanza, atteso il fatto che anzi le stesse preferirebbero accettare il rischio procedurale di un test invasivo piuttosto che proseguire la gravidanza con una, anche lieve, probabilità di sussistenza della Sindrome di Down, cfr. sul punto J. HEWISON, *Psychological aspects of individualized choice and reproductive autonomy in prenatal screening*, in *Bioethics*, 2015. 29(1): 9-18.

bliche per l'offerta del NIPT non giustificabile sotto il profilo delle priorità a livello di politica sanitaria, specie in considerazione del costo elevato che esso comporta – pur variando, il medesimo, in base alle diverse tipologie di test¹¹⁴ – soprattutto a causa delle limitate risorse a disposizione della Sanità.

Inoltre, la circostanza che, se rassicurate dall'esito del NIPT, meno gestanti si sottopongano ad ulteriori test invasivi in passato era stata sconfessata in buona parte da uno studio datato 2001¹¹⁵ da cui è emerso che non tutte le donne si sentivano rassicurate dal test del DNA libero e che all'incirca la metà di coloro che ricevevano un risultato che escludeva patologie del feto ricorrevano al test invasivo per ottenere il grado più alto di certezza.

Più recentemente, specifiche indagini^{116,117,118,119,120,121} finalizzate a stimare i costi di implementazione del NIPT per la trisomia 21 svolte in diversi Paesi (Regno Unito, Canada, Stati Uniti e Australia) hanno mostrato risultati discordanti: mentre da alcune è emerso che l'aggiunta del test del DNA libero all'interno dei tradizionali programmi di *screening* comporta un aumento dei costi, altre hanno rilevato che i costi rimarrebbero invariati stante una diminuzione del numero di test diagnostici invasivi eseguiti.

In definitiva, a livello europeo, il NIPT ha conosciuto maggiore diffusione in Paesi caratterizzati da un mercato fiorente, ed il test è prevalentemente disponibile privatamente, nonostante in alcuni Stati, come Regno Unito e Germania si registri una spinta per la sua introduzione nei servizi sanitari pubblici¹²².

¹¹⁰ A.J. CLARKE, *Prenatal screening. Paradigms and perspectives*, in *Genetics, Society and Clinical Practice*. Abingdon, Oxon, 1997, 19-140.

¹¹¹ A. DE JONG, G.M.W.R. DE WERT, *Prenatal screening: An ethical agenda for the near future*, in *Bioethics*, 2015; 29: 46-55.

¹¹² C. MUNTHER, *A new ethical landscape of prenatal testing: Individualizing choice to serve autonomy and promote public health – A radical proposal*, in *Bioethics*, 2015; 29: 36-45.

¹¹³ S. WILKINSON, *Prenatal screening, reproductive choice, and public health*, in *Bioethics*, 2015; 29: 26-35.

¹¹⁴ Nel 2014 il costo dei test variava dai 795 US\$ del test Ariosa's Harmony ai 2.792 US\$ del test Sequenom's Materni T21 Plus (v. B.M. DICKENS, *op. cit.*).

¹¹⁵ S.T. ZAMEROWSKI, M.A. LUMLEY, R.A. ARREOLA, K. DUKES, L. SULLIVAN, *Favorable attitudes toward testing for chromosomal abnormalities via analysis of fetal cells in maternal blood*, in *Genet Med*, 2001; 3:301e9.

¹¹⁶ L.S. CHITTY, D. WRIGHT, M. HILL, T.I. VERHOEF, R. DALEY, C. LEWIS, S. MASON, F. MCKAY, L. JENKINS, A. HOWARTH, L. CAMERON, A. MCEWAN, J. FISHER, M. KROESE, S. MORRIS, *op. cit.*

¹¹⁷ S. MAXWELL, I. JAMES, J.E. DICKINSON, P. O'LEARY, *First trimester screening cut-offs for noninvasive prenatal testing as a contingent screen: Balancing detection and screen-positive rates for trisomy 21*, in *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2016; 56(1):29-35.

¹¹⁸ M.I. EVANS, J.D. SONEK, T.W. HALLAHAN, D.A. KRANTZ, *Cell-free fetal DNA screening in the USA: a cost analysis of screening strategies*, in *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015; 45(1):74-83.

¹¹⁹ S. MORRIS, S. KARLSEN, N. CHUNG, M. HILL, L.S. CHITTY, *Model-based analysis of costs and outcomes of non-invasive prenatal testing for Down's syndrome using cell free fetal DNA in the UK National Health Service*, in *PLoS One*, 2014; 9(4): e93559.

¹²⁰ N. OKUN, M. TEITELBAUM, T. HUANG, C.S. DEWA, J.S. HOCH, *The price of performance: a cost and performance analysis of the implementation of cell-free fetal DNA testing for Down syndrome in Ontario, Canada*, in *Prenat Diagn*, 2014; 34(4):350-6.

¹²¹ P. O'LEARY, S. MAXWELL, A. MURCH, D. HENDRIE, *Prenatal screening for Down syndrome in Australia: costs and benefits of current and novel screening strategies*, in *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2013; 53(5):425-33.

¹²² L. PALAZZANI, *Dalla bio-etica alla tecno-etica: nuove sfide al diritto*, Torino, 2017.

A ciò si aggiungano le questioni etiche in tema di equità di accesso alle cure suscettibili di emergere ove il ricorso al test del DNA libero sia possibile solo per le gestanti in grado di sostenerne economicamente il costo, peraltro con il conseguente rischio di una maggiore incidenza di malattie genetiche nel contesto dei ceti sociali meno agiati¹²³.

Ad ogni modo, ad oggi non sono stati condotti studi adeguati ai fini della valutazione del concreto impatto a livello economico del NIPT, il che lascia permanere numerose incertezze in relazione alle risorse umane e finanziarie necessarie al suo impiego nei piani di assistenza prenatale¹²⁴.

Da qui il dubbio sulla opportunità di metterlo a disposizione delle pazienti a carico delle risorse pubbliche, nel caso in cui esso non eviti il ricorso alla diagnosi invasiva, e quindi non assicuri un risparmio sui costi di quest'ultima, anche se, la prospettiva, quantomeno auspicabile, di una adeguata informazione alle pazienti prima della sottoposizione al test¹²⁵, potrebbe eliminare, o almeno ridurre, una simile perplessità.

5. Conclusioni

Alla luce del dibattito che emerge in tema di diagnosi di anomalie cromosomiche, l'offerta alla gestante di qualunque metodo di indagine prenatale implica a monte, secondo alcuni, il presupposto che determinate patologie congenite o ereditarie peggiorino la qualità della vita delle persone che da quella patologia sono coinvolte¹²⁶. A tale concezione si contrappone l'opinione di chi, invece, ritiene che la qualità della vita sia un concetto altamente soggettivo, la cui interpretazione differisce da persona a persona, e che rende assai complessa la scelta di sottoporsi o meno al test e interrompere o meno la gravidanza¹²⁷.

Queste alternative etiche relative alla diagnosi prenatale rimangono ad oggi irrisolte¹²⁸ e si estendono agli scenari prospettabili in tema di implementazione clinica dei test prenatali non invasivi, complicandosi ulteriormente in ragione delle specifiche caratteristiche che connotano questi esami rispetto alle tradizionali metodiche di indagine delle anomalie fetali.

L'approccio alla gestione del test del DNA libero all'interno della pratica clinica, infatti, non potrà in ogni caso prescindere da una valutazione accurata delle questioni di biodiritto che una simile innovazione nel campo della diagnosi prenatale solleva intersecando aspetti giuridici ed etici con temi di politica sanitaria.

Si profila la possibilità, da un lato, di una aggiunta del NIPT agli attuali test di *screening* o di una sua sostituzione ad essi, oppure, dall'altro lato, di una eliminazione di amniocentesi, villocentesi e cordocentesi in favore del ricorso al NIPT: l'espletamento del test del DNA libero può, quindi, in alternativa,

¹²³ A. DE JONG, G.M.W.R. DE WERT, *Prenatal screening: An ethical agenda for the near future*,

¹²⁴ EUNETHTA JOINT ACTION 3 WP4, *Screening of fetal trisomies 21, 18 and 13 by noninvasive prenatal testing*, Version 1.4, 9th February 2018, https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/OTCA03_Screening-of-fetal-trisomies-21-18-and-13-by-noninvasive-prenatal-testing_V1.5.pdf (ultima consultazione 07/06/2018).

¹²⁵ A.J. NEWSON, *op.cit.*

¹²⁶ A.J. NEWSON, *op.cit.*

¹²⁷ R.D. VAN SCHENDEL, J.H. KLEINVELD, W. DONDORP, E. PAJKRT, D.R. TIMMERMANS, K.C. HOLTkamp, M. KARSTEN, A.L. VLIETSTRA, A.M. LACHMEIJER, L. HENNEMAN, *op. cit.*

¹²⁸ A.J. NEWSON, *op. cit.*

rimpiazzare gli esami di *screening*, può venire interposto tra l'esecuzione dei test di *screening* e quella della diagnosi invasiva, oppure può direttamente sostituire quest'ultima.

Quale di queste opzioni verrà preferita dipenderà principalmente dalla accuratezza tecnica dei test in termini di sensibilità e specificità, dagli aspetti di giustizia sociale – tanto più laddove l'integrazione del NIPT con programmi di *screening* esistenti comporti un ulteriore aumento dei costi¹²⁹ – e dal livello di adeguatezza delle capacità comunicative e informative del medico, ma la seconda opzione sembra essere quella destinata a suscitare l'attrattiva maggiore, specialmente sul lungo periodo¹³⁰.

In ogni caso, contemporaneamente all'introduzione del test cfDNA è stata enfatizzata l'opportunità di rendere le scelte relative all'indagine prenatale – comprensive degli *screening*, dei test diagnostici e della possibilità di rifiutare qualunque test – disponibili a tutte le donne, indipendentemente dall'età¹³¹. Ciò fa comprendere come la diagnosi prenatale non invasiva sia già di per sé rivoluzionaria¹³² perché più di qualsiasi altra tecnologia riproduttiva ha il potenziale di trasformare radicalmente il modo in cui la nostra società considera la gravidanza e il processo decisionale riproduttivo.

¹²⁹ A. DE JONG, G.M.W.R. DE WERT, *Prenatal screening: An ethical agenda for the near future*, *op. cit.*

¹³⁰ D. SCHMITZ, C. NETZER, W. HENN, *op. cit.*

¹³¹ M. KUPPERMANN, S. PENA, J.T. BISHOP, S. NAKAGAWA, S.E. GREGORICH, A. SIT, J. VARGAS, A.B. CAUGHEY, S. SYKES, L. PIERCE, M.E. NORTON, *Effect of Enhanced Information, Values Clarification, and Removal of Financial Barriers on Use of Prenatal Genetic Testing. A Randomized Clinical Trial*, in *JAMA*, 2014; 312(12):1210-1217.

¹³² K.L. BOYD, *The inevitable collision of sex-determination by cell-free fetal DNA in non-invasive prenatal genetic diagnosis and the continual statewide expansion of abortion regulation based on the sex of the child*, in *UMKC Law Review*, 2012, 81, 417.